

УДК 616.34-002.32

С.С. Хасанова¹, А.Т. Камилова²

Прогностическое значение фекального кальпротектина у недоношенных с гестационным сроком при рождении менее 32 недель

¹Республиканский перинатальный центр МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент
SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.1(97):26-29; doi 10.15574/SP.2019.97.26

Во всем мире категория детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении определяет высокую смертность, заболеваемость и формирование инвалидизирующей патологии среди детского населения. В связи с переходом Республики Узбекистан на регистрацию детей с весом при рождении 500 г и сроком беременности 22 недели это приобретает особое значение.

Цель — определить прогностическое значение фекального кальпротектина (ФК) у недоношенных детей с гестационным сроком при рождении менее 32 недель.

Материалы и методы. Было проведено проспективное исследование 108 недоношенных детей, рожденных в сроке от 22 до 32 недель гестации, и 27 доношенных новорожденных, которые составили контрольную группу. Недоношенные дети были разделены на две группы. Средний гестационный возраст в первой группе составил 25,9±0,4 недели (22,4–28), во второй группе — 29,9±0,1 недели. Помимо общепринятого обследования, на 3–4-й день жизни проводили анализ кала на кальпротектин методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы PhiCal®.

Результаты. Выявлено, что уровень ФК и С-реактивного белка (СРБ) в первой группе был достоверно выше, чем во второй, и достигал 137,20±12,9 мкг/г против 95,85±6,73 мкг/г. В первой группе отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнем ФК и уровнем лейкоцитов сыворотки при рождении ($r=0,71$), уровнем СРБ ($r=0,63$), продолжительностью неинвазивной респираторной поддержки ($r=0,61$). Кроме того, положительная связь выявлена с задержкой начала стабильной прибавки массы тела ($r=0,51$).

Выводы. Определение ФК является объективным и неинвазивным тестом, который может быть использован в качестве скрининга, а также предиктора неязвенного энтероколита у детей, рожденных в сроке до 28 недель. Рациональная стратегия диагностики на начальных этапах заболевания будет способствовать своевременной профилактике и лечению осложнений.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, недоношенные дети.

The prognostic value of fecal calprotectin in preterm less than 32 weeks

*S.S. Khasanova¹, A.T. Kamilova²*¹Republican Perinatal Center, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent

Worldwide, the category of newborns with very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW) determines the high mortality, morbidity and the formation of disabling pathology among the child population. In connection with the transfer of the Republic of Uzbekistan to registration with a birth weight of 500 g and a period of gestation of 22 weeks, this is of particular relevance.

The goal is to determine the prognostic value of FC in preterm less than 32 weeks.

Materials and methods. A prospective study was conducted of 108 premature babies born between 22 and 32 weeks of gestation and 27 full-term newborns who formed the control group. In addition to the generally accepted examination, on the 3rd-4th day of life, fecal calprotectin was analyzed by enzyme immunoassay using PhiCal®.

Results. We found that the level of FC, as well as CRP in the first group was significantly higher than in the second and reaches values up to 137.20±12.9 mcg/g versus 95.85±6.73 mcg/g. In the first group there is a positive correlation dependence of the level of PK with the level of serum leukocytes at birth ($r=0,71$), the level of CRP ($r=0,63$), the duration of non-invasive respiratory support ($r=0,61$). In addition, a positive relationship was found with a delay in the onset of stable weight gain ($r=0,51$).

Findings. The definition of FC is an objective and non-invasive test that can be used as a screening, as well as a predictor of NEC in children born up to 28 weeks. A rational diagnosis strategy at the initial stages of the disease will contribute to the timely prevention and treatment of complications.

Key world: fecal calprotectin, preterm babies.

Прогностичне значення фекального кальпротектину у недоношених з гестаційним терміном при народженні менше 32 тижнів

*С.С. Хасанова¹, А.Т. Камилова²*¹Республіканський перинатальний центр МОЗ Республіки Узбекистан, м. Ташкент²Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр педіатрії МОЗ Республіки Узбекистан, м. Ташкент

У всьому світі категорія дітей з дуже низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні визначає високу смертність, захворюваність та формування інвалідизуючої патології серед дитячого населення. У зв'язку з переходом Республіки Узбекистан на реєстрацію дітей з вагою при народженні 500 г і терміном вагітності 22 тижні це набуває особливого значення.

Мета — визначити прогностичне значення фекального кальпротектину (ФК) у недоношених дітей з гестаційним терміном при народженні менше 32 тижнів.

Матеріали і методи. Було проведено проспективне дослідження 108 недоношених дітей, народжених у терміні від 22 до 32 тижнів гестації, і 27 доношених новонароджених, які склали контрольну групу. Недоношені діти були розподілені на дві групи. Середній гестаційний вік у першій групі склав 25,9±0,4 тижні (22,4–28), у другій групі — 29,9±0,1 тижні. Крім загальноприйнятого обстеження, на 3–4-й день життя проводили аналіз калу на кальпротектин методом імуноферментного аналізу із застосуванням тест-систем фірми PhiCal®.

Результати. Виявлено, що рівень ФК і С-реактивного білка (СРБ) у першій групі був достовірно вищим, ніж у другій, та досягав 137,20±12,9 мкг/г проти 95,85±6,73 мкг/г. У першій групі відмічена позитивна кореляційна залежність між рівнем ФК та рівнем лейкоцитів сироватки при народженні

($r=0,71$), рівнем СРБ ($r=0,63$), тривалістю неінвазивної респіраторної підтримки ($r=0,61$). Крім того, позитивний зв'язок виявлений із затримкою початку стабільної прибавки маси тіла ($r=0,51$).

Висновки. Визначення ФК є об'єктивним і неінвазивним тестом, що може застосовуватися у якості скринінгу, а також предиктора невиразкового ентероколіту у дітей, народжених у терміні до 28 тижнів. Раціональна стратегія діагностики на початкових етапах захворювання сприятиме своєчасній профілактиці і лікуванню ускладнень.

Ключові слова: фекальний кальпротектин, недоношені діти.

Введение

В последние годы выхаживание глубоко недоношенных детей стало актуальным направлением в педиатрии Узбекистана. Это связано с переходом с 1 июля 2014 г. на рекомендуемую ВОЗ регистрацию детей с массой тела при рождении от 500 г и сроком гестации от 22 недель. Развитие технологий выхаживания глубоко недоношенных детей привело к снижению смертности и увеличению выживаемости детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении. Однако именно эта категория детей определяет высокую смертность, заболеваемость и формирование инвалидизирующей патологии среди детского населения [2]. Некротический энтероколит (НЭК) является одним из заболеваний недоношенных, имеющих воспалительный компонент в этиологии, и снижает выживаемость таких детей. По данным исследований M.S. Caplan (2017), летальность при НЭК составляет 41% [5].

В последнее время большие надежды возлагаются на внедрение в практику исследований, основанных на определении биологических маркеров воспаления, одним из которых является фекальный кальпротектин (ФК) [4,6]. Полученный непосредственно из кишечника, ФК объективно указывает на наличие или отсутствие воспаления, также по его уровню можно судить о степени выраженности воспалительного процесса. Кальпротектин является важным провоспалительным посредником в реакциях острого и хронического воспаления [9,13]. В современных исследованиях показана его высокая чувствительность, специфичность и прогностическая ценность при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [13].

Как потенциальный маркер локального воспаления в кишечнике, ФК имеет ряд преимуществ: он не подвержен воздействию протеолитических ферментов, его концентрация не изменяется даже при хранении кала в течение семи дней при комнатной температуре [8].

Цель исследования: определить прогностическое значение ФК у недоношенных детей с гестационным сроком при рождении менее 32 недель.

Материал и методы исследования

Было проведено проспективное исследование 108 недоношенных детей, рожденных в сроке от 22 до 32 недель гестации, и 27 доношенных новорожденных, которые составили контрольную группу. Недоношенные дети были разделены на две группы. Средний гестационный возраст в первой группе составил $25,9 \pm 0,4$ недели (22,4–28), во второй группе – $29,9 \pm 0,1$ недели (28,2–32). Характеристика обследованных новорожденных представлена в таблице 1.

Помимо общепринятого обследования, включающего лабораторные анализы крови, мочи, кала, рентгенографию грудной клетки и брюшной полости, УЗИ печени, почек, головного мозга, а также количественный метод определения С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови и подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), на 3–4-й день жизни проводили анализ кала на кальпротектин.

Для определения ФК применяли стандартные наборы реактивов, предназначенные для количественного определения методом иммуноферментного анализа, фирмы PhiCal®.

Таблица 1
Характеристика обследованных новорожденных

Признак	1 группа (n=32), M±m	2 группа (n=76), M±m
Гестационный возраст (недель)	25,9±0,4 (22,4–28)	29,9±0,1* (28,2–32)
Вес при рождении (г) Колебания	974±60,3 (803–1138)	1452±58,5* (820,0–2106,0)
Длина при рождении (см) Колебания	32,4±0,8 (27–36)	36,5±0,3*
Соотношение мальчиков и девочек (М/Д): абс. %	5/11 31,2/68,8	17/31 44,7/55,3
От 1 беременности (n/%)	10 (31,2%)	34 (44,7%)
От 2 беременности	6 (18,7%)	10 (13,1%)
3-я и более беременности	16 (50%)	32 (42,2%)
Длительность безводного периода (ч)	12,7±6,6 (0–96)	16,6±7,0 (0–192)
Презклампсия тяжелой степени у матери	8 (25%)	22 (29%)
Не получили антенатальную стероидную профилактику или она не была завершена	4 (12,5%)	22 (29%)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей первой и второй групп.

Таблица 2

Значения маркеров воспаления в исследуемых группах

Показатель	1 группа	2 группа	Контроль
Уровень ФК	137,20±12,90*	95,85±6,73*	50,12±5,91 мкг/г
СРБ	15,6±1,3*	14,4±1,2*	8,23±1,12
ЛИИ	0,06±0,00	0,06±0,00	0,05±0,01

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей с контрольной группой.

Расчет концентрации ФК осуществляли с помощью калибровочной кривой. Концентрацию ФК выражали в мкг калпротектина на 1 г фекалий.

Расчеты производились с использованием пакета статистических программ StatSoft STATISTICA-6. Корреляционный анализ проводили на основе линейного коэффициента корреляции Пирсона r .

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей детей (или их опекунов).

Результаты исследования

Нами выявлено, что уровень ФК, так же, как СРБ, в первой группе детей был достоверно выше, чем во второй (табл. 2) и достигал значений до 137,20±12,9 мкг/г против 95,85±6,73 мкг/г.

Методом однофакторного регрессионного анализа осуществлено определение корреляционной зависимости содержания ФК от клинических и лабораторных показателей. В первой группе имеется положительная зависимость уровня ФК с уровнем лейкоцитов сыворотки при рождении ($r=0,71$), уровнем СРБ ($r=0,63$), продолжительностью неинвазивной респираторной поддержки ($r=0,61$). Кроме того, положительная связь выявлена с задержкой начала стабильной прибавки массы тела ($r=0,51$), то есть воспалительный фон, проявляющийся повышением ФК и СРБ, способствует задержке физического развития детей и удлиняет продолжительность дыхательных расстройств.

Во второй группе положительная корреляционная связь имеется с уровнем ЛИИ ($r=0,38$). Кроме того, выявлено, что повышение уровня ФК, так же, как в первой группе, приводит к задержке прибавки массы тела после 7-го дня жизни ($r=0,34$).

Мы сравнили лабораторные маркеры воспаления в зависимости от развития у детей

Таблица 3

Значения маркеров воспаления у новорожденных в зависимости от наличия некротического энтероколита

Маркеры воспаления	1 группа (n=32)		
	без НЭК (n=26)	НЭК (n=6)	p
СРБ	12,00±2,27	36,00±12,00	<0,05
ЛИИ	0,08±0,01	0,06±0,01	>0,05
ФК	85,50±35,67	214,75± 38,25	<0,05
2 группа (n=76)			
	Без НЭК (n=64)	с НЭК (n=12)	
СРБ	14,74±1,66	14,00±2,00	>0,05
ЛИИ	0,06±0,00	0,06±0,01	>0,05
ФК	100,86±17,90	95,70±5,41	>0,05

Примечание: p – достоверность различий при сравнении групп детей с НЭК и без НЭК.

в последующем НЭК. В первой группе НЭК диагностировали на 10,4±5,32 день жизни у 6 (18,7%) детей. При сравнении показателей воспаления в группах было установлено, что значения ФК и СРБ были достоверно выше у детей, у которых в последующем развился НЭК.

Во второй возрастной группе НЭК развился на 8,5±5,43 дня жизни у 15,8%, однако значения ФК, СРБ и ЛИИ не выявило достоверных различий между сравниваемыми группами (табл. 3).

Обсуждение

Известно, что ФК составляет до 60% белка цитоплазмы нейтрофилов, обладает бактериостатическими и фунгицидными свойствами, сопоставимыми с минимальными ингибирующими концентрациями антибиотиков, а также участвует во взаимодействии лейкоцитов с клетками эндотелия, стимулирует приток лейкоцитарных клеток в очаг воспаления в слизистой кишечника, определяя воспалительный ответ [9–11].

Так, в исследовании С.С. Chen и соавт. (2012) показано, что уровень ФК существенно выше при бактериальных инфекциях (сальмонеллез, кампилобактериоз) по сравнению с вирусными (аденовирусная, норовирусная, ротавирусная) [7]. В недавних исследованиях было подтверждено, что ФК существенно возрастает при бактериальных кишечных инфекциях [9] и может быть рекомендован для ранней дифференциальной диагностики бактериального и вирусного гастроэнтерита.

Нами установлено, что содержание ФК зависит от гестационного возраста. При этом концентрации ФК в образцах стула у детей со сроком гестации 22–27 недель превышали его значения у детей со сроком гестации 28–32 недель почти в 1,5 раза. Характерно, что рост значений ФК был сопоставим со значениями СРБ в сыворотке крови в возрастной группе до 28 недель. Отсутствие описанных

параллелей у недоношенных детей более старшего гестационного возраста (28–32 недели) диктует необходимость поиска других предикторов развития таких грозных осложнений, как НЭК.

По мнению ряда авторов, наличие ФК в просвете кишечника пропорционально количеству нейтрофильных гранулоцитов, и его оценка может быть надежным биомаркером бактериального воспаления [8,12].

И.К. Кессаева и соавт. выявили связь концентрации ФК с уровнем СРБ и количеством лейкоцитов в образцах стула, что свидетельствует о патогенетической роли ФК и возможности его использования для ранней докультуральной верификации бактериальных диарей [3]. Наши данные согласуются с данными

Г.Б. Алтынбаевой, которая выявила, что ФК является неинвазивным маркером НЭК у недоношенных с малым к гестационному сроку весом [1].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что определение ФК является объективным и неинвазивным тестом, который может быть использован в качестве предиктора НЭК для недоношенных, рожденных в сроке до 28 недель. Рациональная стратегия диагностики на начальных этапах заболевания будет способствовать своевременной профилактике неблагоприятных исходов заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтынбаева ГБ, Божбанбаева НС, Овсянников ДЮ. (2018). Опыт применения экспресс-тестов в диагностике некротического энтероколита у недоношенных детей. Педиатрия. 97 (5): 170–175.
2. Архипова МЮ, Захарова СЮ. (2016). Оценка состояния здоровья глубоко недоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1:32–36.
3. Кессаева ИК, Калоева ЗД, Барычева ЛЮ, Голубева МВ. (2015). Информативность фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций у детей. Фундаментальные исследования. 1–1: 87–91.
4. Татьяна ОФ, Потапов АС, Намазова ЛС и др. (2008). Фекальный кальпротектин — маркер кишечного воспаления при заболеваниях кишечника у детей. Педиатрическая фармакология. 5;3:13–19.
5. Caplan MS, Fanaroff A. (2017). Necrotizing: A historical perspective. Seminars in perinatology. WB Saunders. 41;1:2–6.
6. Carroccio A, Jacono G, Cottone M. (2003). Diagnostic Accuracy of Fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. Clinical Chemistry. 49:861–867.
7. Chen CC. et al. (2011). Usefulness of fecal lactoferrin in predicting and monitoring the clinical severity of infectious diarrhea. J. Gastroenterol. 17; 37: 4218–4224.
8. Grover M, Herfarth H. (2009). The functional-organic dichotomy: postinfectious irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease-irritable bowel syndrome. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 7;1: 48–53.
9. Nakatani Y, Mikami M. (2003). Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 26;6: 753–760.
10. Striz I, Trebichavsky I. (2004). Calprotectin — pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. Physiological Research. 53; 3: 245–253.
11. Stroncek DF, Shankar RA, Skubitz KM. (2005). The subcellular distribution of myeloid-related protein 8 (MRP8) and MRP14 in human neutrophils. Journal of Translational Medicine. 3: 36.
12. Sykora J et al. (2010). Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. Acta Paediatr. 99; 9: 1389–1395.
13. Weh J, et al. (2013). Discriminatory potential of C-reactive protein, cytokines, and fecal markers in infectious gastroenteritis in adults. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 77;1: 79–84.

Сведения об авторах:

Хасанова Саида Сабировна — к.мед.н., зам. директора Республиканского перинатального центра РУз. Адрес: г. Ташкент, Юнус-Абдский район, ул. Боги-Шамол, 223а; тел +998712602871.

Камилова Алтиной Турсуновна — д.мед.н., проф., руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Адрес: г. Ташкент, ул. Чимбай 2, проезд Талант,3.

Статья поступила в редакцию 01.11.2018 г.; принята в печать 29.01.2019 г.